

## BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-507331

(P2001-507331A)

(43)公表日 平成13年6月5日(2001.6.5)

(51)Int.Cl. <sup>1</sup>	識別記号	P I	マーク <sup>2</sup> (参考)
A 61 K 9/08		A 61 K 9/08	
9/70	4 0 1	9/70	4 0 1
47/22		47/22	
A 61 P 17/00		A 61 P 17/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平9-517777	(71)出願人 エルティイエス ローマン テラビーナス ステーメ アーゲー
(86) (22)出願日 平成8年9月21日(1996.9.21)	ドイツ、デー 56626 アンダーナッハ、 ローマンシュトラーセ 2
(86)翻訳文提出日 平成10年4月30日(1998.4.30)	(72)発明者 アスムッセン、ボード ドイツ、デー 56170 ベンドルフーヴァイ ン イム シュロッスガーテン 10
(86)国際出願番号 PCT/EP96/04138	(72)発明者 コッホ、アンドレアス ドイツ、デー 56567 ノイヴィード、イ リッヒャー ストラッセ 30
(87)国際公開番号 WO97/17061	(72)発明者 マトゥシュ、ルードルフ ドイツ、デー 35041 マーブルグ、アム ハーゼンクッペル 18アーハー
(87)国際公開日 平成9年5月15日(1997.5.15)	(74)代理人 弁理士 池内 寛幸 (外2名)
(31)優先権主張番号 19541260.5	
(32)優先日 平成7年11月6日(1995.11.6)	
(33)優先権主張国 ドイツ (DE)	
(34)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, C Z, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL , SI, SK, US	

(54)【発明の名稱】活性物質を皮膚へ経皮適用するための治療用調製剤

## (57)【要約】

活性物質を皮膚へ経皮投与するための、通常十分には吸収されない活性物質の経皮吸収率を高めるための添加物を含む治療用調製剤であって、その添加物がHMG-CoAレダクターゼ阻害物質(HMG-CoA-reductase-inhibitors)であることを特徴とする治療用調製剤。

## 【特許請求の範囲】

- 活性物質を皮膚へ経皮適用するための、通常十分には吸収されない活性物質の経皮吸収率を高めるための添加物を含む治療用調製剤であって、前記添加物がHMG-CoAレダクターゼ阻害物質(HMG-CoA-reductase-inhibitors)であることを特徴とする治療用調製剤。
- 前記添加物がロバスタチン(LOVASTATIN)、シムバスタチン(SIMVASTATIN)、メバスタチン(MEVASTATIN)及びプロバスタチン(Provastatin)であることを特徴とする請求項1に記載の治療用調製剤。
- 前記HMG-CoAレダクターゼ阻害物質部が、0.1重量%以上、20重量%以下の範囲添加されていることを特徴とする請求項1に記載の治療用調製剤。
- 軟膏または泥膏であることを特徴とする請求項1から3の1項または複数の項に記載の治療用調製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 活性物質を皮膚へ経皮適用するための治療用調製剤

本発明は、通常十分には経皮吸収されない活性物質の経皮吸収率を高めるための添加物を含む、活性物質を皮膚へ経皮適用するための治療用調製剤に関する。

経皮吸収が可能な活性物質を含む調製剤の形状、例えば経皮吸収治療システムの大きな問題の一つは、皮膚本来の透過障壁を克服することである。それは皮膚の表皮を保護する機能を果たす。またそれは、広い脂質二重層によって形成され、いかなる経皮吸収の試みにも抵抗する障壁となる。

この問題を克服するために、これまで活性物質を経皮適用するための治療用調製剤には透過促進添加物、古くから使われているいわゆるエンハンサー(enhancer)が添加されていた。これらのエンハンサーは、親脂質または親水性の調製剤の長期間にわたる経皮吸収率を高める。しかし、それでもやはり、いくつかの活性物質は経皮吸収率が不十分であることが判明している。場合によっては治療効果のある活性物質の皮膚から組織への流れを高めるために経皮的治療用調製剤の面積を大きくしてきた。しかし、これにも不利益な点がある。そのようなパッチは、一方でコスト面でも、製造面でも、無用に高価であり、また一方で患者は大きな経皮パッチを好ましいと思わない。広い範囲の皮膚にパッチを貼ると、筋肉の動きやその他の身体の動きによって部分的に剥がれ易くなることもある。これでは、調整された活性物質の流れが著しく損なわれる。

古くから使われているエンハンサーの活性の態様は、最近まで詳しく研究されてこなかった。しかし、従来使用されていたエンハンサーは物理化学的活性メカニズムの性質、例えば、活性物質の分配係数の改良による表皮の脂質二重層における脂質の溶解度の上昇、またはエンハンサーと皮膚の脂質の間の立体効果や極

性相互作用によって皮膚の脂質の液体-結晶状態におけるエントロピーの減少による拡散係数の低下等を有すると今日では考えられている。

さらに、例えば表皮の生化学的再生プロセスへ直接介入することで皮膚の透過障壁に影響を与え、皮膚の構造を変え得ることは公知である。例えば、プロクシュ著、ジャーナルオブハウトアルツト(Proksch, J. Hautarzt, 1955, V. 46 N2

pp. 76-80)は、特異的なHMG-CoA阻害物質ロバスタチン(LOVASTATIN)の局所適用によってコレステロール値が減少し、同時に水分の経表皮性減失及び表皮におけるDNA合成が高まることを示している。これは皮膚本来の透過障壁に対する阻害である。

経皮吸収治療システムにおける脂質低下物質の使用はドイツ特許第36 34 016号明細書に記載されている。しかし、この明細書によれば他の活性物質と組み合せて脂質低下物質を使用するのは、専ら治療目的のためであり、通常十分に経皮吸収されない活性物質の経皮吸収率を高めること目的ではない。

本発明の目的は、クレーム1の導入部分に記載されている種類の治療用調製剤を開発し、薬物の吸収をよくするために皮膚の構造を変えるようにその治療用調製剤を改善することである。皮膚、特に表皮の拡散抵抗が減少すると、通常は十分に吸収されない活性物質さえ、かなり高い透過率で吸収される。

この目的を達成するために、本発明は、薬物の経皮吸収率を高めるための添加物としてHMG-CoAレダクターゼ阻害物質を提供する。

従って、プロクシュ(Proksch)の著書(この文献によれば、他の活性物質と組み合わせて脂質低下物質を使用するのは専ら治療目的のためである)に記載されている効果、即ち、皮膚本来の透過障壁への妨害作用を選択的に行い、親脂質及び親水性薬剤の長期間の経皮吸収率を高める。その際、透過促進添加物としてHMG-CoAレダクターゼ阻害物質を少なくとも0.1重量%、最高20重量%までの範囲で使用する。

古くから使われているエンハンサーとは対照的に、本発明の驚くほど高い透過促進は生化学的な活性原理に基づいている。表皮の透過障壁を妨害するとともに、この原理では、持続性の長い「窓」を形成する。それによって、例えば分子量(molecular mass)が400ダルトン(dalton)を超える、融点が高く、水溶性が低いか、または水/油の拡散係数が低いといった物理化学的性質に問題のある薬剤が力を加えられて皮膚への経皮的経路を改善することができる。

HMG-CoAレダクターゼ阻害物質によって生ずる表皮バイオリピッド合成(epidermal biolipid synthesis)の抑制は、脂溶性特性をもつエンハンサーを使

用するときには普通のことである妨害された透過障壁を回復しようとする表皮本来の修復メカニズムを、妨害し、機能させない。この理由から、透過促進効果、透過障壁内のいわゆる「窓」は、持続性が長いため、薬剤による経皮的治療において実用的な意義がある。

皮膚への刺激という副作用の問題によって、多くの高力価のエンハンサーが実質的に使用できなくなり、そして特にHMG-CoAレダクターゼ阻害物質、例えば、ロバスタチン(LOVASTATIN)が適用されるが、本発明では、最高20重量%の可能な脂質低下物質を経皮吸収治療システム(TTS、軟膏、または泥膏)中に使用することによってその副作用の問題を緩和している。

図1及び2に示された測定結果によって本発明を説明する。一例として、通常十分に吸収されない活性物質は、モルヒネに加えて、チオフィリン(theophylline)、L-チロキシン(L-thyroxine)、エルゴタミン(ergotamine)、D, L-カワイン(D,L-kawain)、D, L-ワルファリン(D,L-warfarin)を含む。

図1は、脂質低下物質ロバスタチン(LOVASTATIN)がモルヒネ塩基の透過率へ及ぼす影響を示す。モルモットから切りとった皮膚を使用している(0.9%生理食塩水中に放出。T=37°C, n=3, +/− SD)。

本実施例は、少量(2重量%)でも脂質低下物質ロバスタチン(LOVASTATIN)を加えることで、24時間後の透過率を2倍にし得ることを示している。この期間(48時間まで)を超えても、約80%の増加を維持する。

図2は、脂質低下物質ロバスタチン(LOVASTATIN)がD, L-カワインの透過率へ及ぼす影響を示す。モルモットから切りとった皮膚を使用している(等張リン酸緩衝液(isotonic phosphate buffer)中に放出。pH=7.4, T=37°C, n=3, +/− SD)。

本実施例は、少量(2重量%)でも脂質低下物質ロバスタチン(LOVASTATIN)を加えることで、経皮吸収の悪い活性物質の24時間後の透過率を70%上昇させ得ることを示している。この期間(52時間まで)を超えても、約50%の増加を維持する。

(6)

特表2001-507331

[図1]

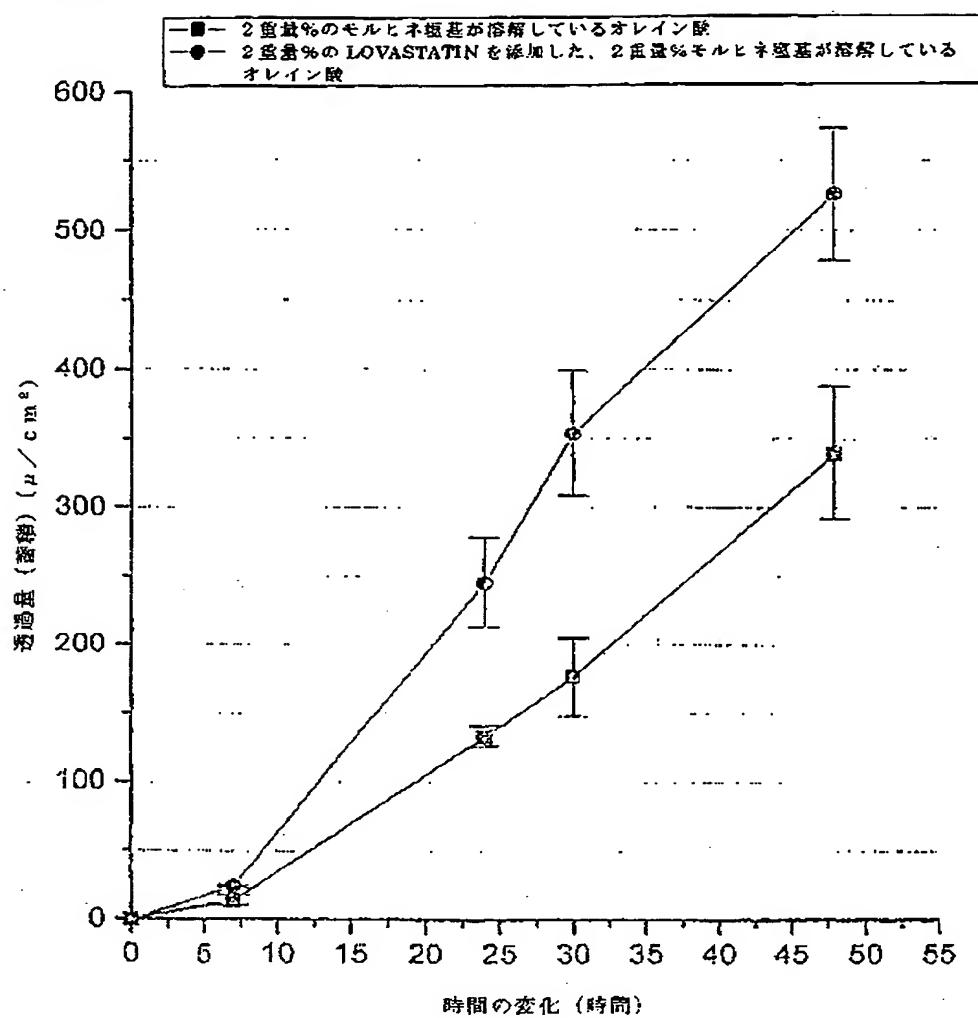


Fig. 1

(7)

特表2001-507331

【図2】

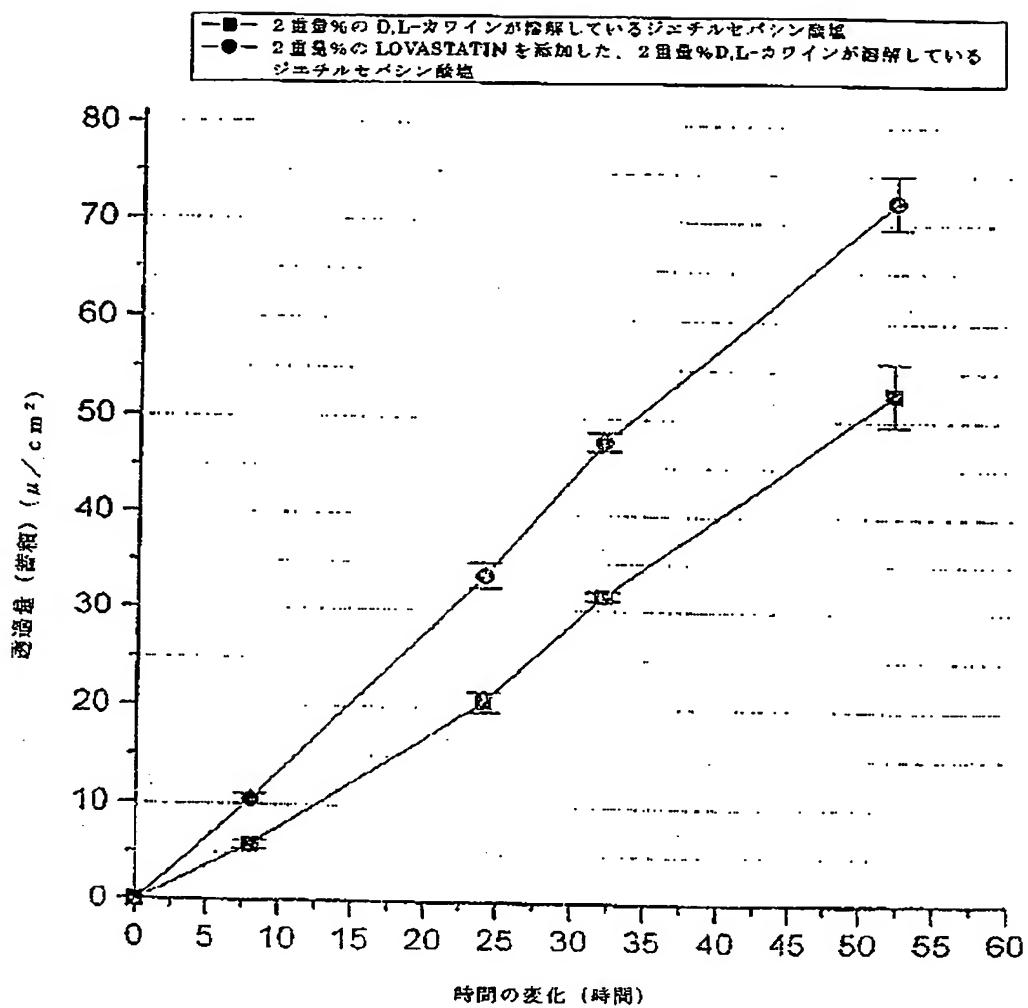


Fig. 2

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成9年12月30日(1997.12.30)

【補正内容】

請求の範囲

- 活性物質を皮膚へ投与するための、通常十分に吸収されない活性物質の経皮吸収率を高めるための添加物を含む経皮治療システムであって、前記添加物がHMG-CoAレダクターゼ阻害物質(HMG-CoA-reductase-inhibitors)であることを特徴とする経皮治療システム。
- 前記添加物がロバスタチン(LOVASTATIN)、シムバスタチン(SIMVASTATIN)、メバスタチン(MEVASTATIN)及びプロバスタチン(Provastatin)であることを特徴とする請求項1に記載の調製剤。
- 前記HMG-CoAレダクターゼ阻害物質部が、0.1重量%以上、20重量%以下の範囲添加されていることを特徴とする請求項1に記載の調製剤。

【手続補正書】

【提出日】平成11年5月10日(1999.5.10)

【補正内容】

請求の範囲

- 活性物質を皮膚へ投与するための、通常十分に吸収されない活性物質の経皮吸収率を高めるための添加物を含む経皮治療システムであって、前記添加物がHMG-CoAレダクターゼ阻害物質(HMG-CoA-reductase-inhibitors)であることを特徴とする経皮治療システム。
- 前記添加物がロバスタチン(LOVASTATIN)、シムバスタチン(SIMVASTATIN)、メバスタチン(MEVASTATIN)及びプロバスタチン(Provastatin)であることを特徴とする請求項1に記載の経皮治療システム。
- 前記HMG-CoAレダクターゼ阻害物質部が、0.1重量%以上、20重量%以下の範囲添加されていることを特徴とする請求項1に記載の経皮治療システム。

(9)

特表2001-507331

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor Application No.  
PL1/EP 96/04138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K/06 A61K/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classifications and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Ministry documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than ministry documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 21230 A (CELLEGY PHARMACEUTICALS) 29 September 1994 see claims 1,17,20,27,30-32 *** CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 22, 27 May 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 298562, XP002024379 see abstract & J. PHARM. SCI., vol. 85, no. 6, 1996, pages 643-648. J.C. TSAL ET AL.: "METABOLIC APPROACHES TO ENHANCE TRANSDERMAL DRUG DELIVERY.1.EFFECT OF LIPID SYNTHESIS INHIBITORS" *****	1-4
X, P		1-4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family numbers are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'I' document which may appear earlier on priority claimed or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, use, conditions or other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>'T' later document published after the international filing date or priority date and in conflict with the application but not to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>'W' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other prior art documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>'Z' document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
3 February 1997	06.02.97	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 3018 Potsdamer 2 803 2388 HY Kassel Tel: (+49-5241) 940-2040, Te: 91-651 100 81; Fax: (+49-5241) 940-3816	Authorized officer Scarpioni, U	

Form PCT/ISA/250 (second sheet) (July 1992)

(10)

特表2001-507331

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No  
PCT/EP 96/04138

Patent document used in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9421230	29-09-94	AU-A- 6589494	11-10-94

Form PCT/ISA/210 (patent family search) (July 1993)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**